

DOI: 10.7251/VJRS1302143M

UDK 616:616.8-009.7

М. Миловановић, М. Јездимировић, М. Јовановић, С. Ивановић¹

ФАРМАКОТЕРАПИЈА ИНФЛАМАТОРНОГ И ПОСТОПЕРАТИВНОГ БОЛА КОД ЖИВОТИЊА

Кратак садржај

У патогенези инфламације септичког или асептичког порекла бол је један од основних знакова инфламације. Јачина и трајање бола који прати упална стања, зависи од места на коме се развија запаљенски процес и узрока запаљења. Тако, инфламаторни бол може бити слабог до умереног интензитета или јако изражен, какав је код канцерске болести. Постоперативни бол, који настаје као последица циљане озледе ткива (оперативни рез, остеосинтеза, кастрација...), је обично јаког интензитета, али краћег трајања, па и медикаментозна контрола оваквог бола траје краће (до 3 дана). Терапија инфламаторног и постоперативног бола код животиња спроводи се применом неопиоидних и опиоидних аналгетика, гликокортикоида, антихистаминика и флогистика/рубифацијенса који су индиковани за контролу бола код хроничне инфламације (тендинитис, бурзитис, миозитис, артритис, спондилоза...). Код одабира лека за терапију бола од пресудног значаја је клиничка ефикасност лека, изостајање нежељених ефеката и питање каренце, када се лек примењује код животиња чија су ткива и производи намењени за исхрану људи.

Кључне речи: инфламаторни, постоперативни бол, аналгетици, гликокортикоиди, антихистаминици.

¹ Факултет ветеринарске медицине Универзитета у Београду.

Milovanović M., Jezdimirovic M., Jovanovic M., Ivanovic S.¹

PHARMACOTHERAPY OF INFLAMMATORY AND POSTOPERATIVE PAIN IN ANIMALS

Abstract

In the pathogenesis of inflammation septic or aseptic origin, pain is one of the main signs of inflammation. The strength and duration of pain that accompanies inflammatory conditions, depends on the site of a developing inflammation and causes of inflammation. Thus, inflammatory pain can be low to moderate intensity, or very strong as is the cancer diseases. Postoperative pain, which occurs as a result of target tissue injury (surgical incision, ostheo synthesis, castration...) is usually high intensity, but short duration, and even control this pain medication is shorter (up to 3 days). Treatment of inflammatory and chronic pain in animals is carried out by applying non-opioid and opioid analgesics, glucocorticosteroids, antihistamines, and flogistics / rubefacients, which are indicated for the control of pain in chronic inflammation (tendinitis, bursitis, myositis, arthritis, spondylosis). When choosing a drug for the treatment of pain is crucial clinical efficacy, absence of side effects and the question of withdrawal, when the drug is administered to an animal whose tissues and products intended for human consumption.

Keywords: inflammatory, postoperative pain, analgesics, glucocorticoids, antihistamines

УВОД

Код животиња се бол дефинише као „аверзивно сензорно искуство изазвано стварним или потенцијалним оштећењем ткива, које доводи до прогресивних моторних или вегетативних реакција, приморава животињу да научи како да избегне бол, и може да измени понашање карактеристично за дату врсту, укључујући и социјално понашање” (Zimmermann, 1986).

Болне дражи се на површини (кожа, слузокожа) или унутар тела (скелетни мишићи, зглобови, тетиве, периост...) региструју помоћу рецептора за бол – **ноцицептора**. Ови рецептори су заступљени у готово свим ткивима, а нарочито у површинским слојевима коже, периосту, зидовима артеријских крвних судова, зглобним површинама и текторијуму лобање. На основу начина раздраживања, разликују се **механорецептори, терморелептори и полимодални** рецептори. Механо- и термоноцицептори активирају се деловањем механичке односно термичке дражи. Полимодални ноцицептори региструју три врсте дражи: механичку, термичку и хемијску. До данас познате бол-продукујуће (аллогене) супстанце су хемијски медијатори (хистамин, брадикинин, простагландини, леукотриени, фактор раста, цитокини, млечна киселина, АТП, АДП, H^+ , K^+ ...) ослобођени из инфламираног ткива. Иначе, све три врсте наведених ноцицептора карактерише висок праг осетљивости, тако да их активирају надражаји високог интензитета,

тј. они који озлеђују (Flecknell и Waterman-Pearson, 2001; Стевановић, 2004).

Инфламаторни бол или инфламаторна хипералгезија је симптом који прати сваку запаљенску реакцију ткива. Манифестује се као спор, туп бол, умереног до средњег интензитета. Настаје услед ослобађања медијатора инфламације, који директно или индиректно стимулишу полимодалне ноцицепторе на месту запаљења (периферна хиперсензитизација). Такође, медијатори инфламације, а пре свега простагландини у кичменој моздини, потенцирају процес преноса ноцицепције ка ЦНС-у (централна хиперсензитизација) (Zeilhofer и сар., 2004). У току инфламације, простагландини (PGE_2 и PGI_2) могу да делују директно на ноцицепторе аферентних сензитивних влакана. Истовремено, они повећавају осетљивост ноцицептора према другим аллогеним проинфламаторним супстанцама, (брадикинин, серотонин, хистамин) (Kidd и Urban, 2001).

Постоперативни бол (инцизиони бол) прати „намерну“ трауму ткива насталу услед оперативног захвата. По типу спада у оштар бол, а његов интензитет (јачина и дужина трајања) зависи од места инцизије. Механизам настајања постоперативног бола је сложен, а за основу има оштећење периферних нервних структура, које директно активирају неуроне у дорзалним кореновима кичмене моздине

(централна хиперсензитизација) (Hepkel, 2000).

На основу разлике у механизму настајања инфламаторног и постоперативног бола, лечење и контрола инфламаторног бола код животиња спроводи се првенствено применом неопиоидних аналгетика, и то: нестероидних антиинфламаторних лекова (НСАИЛ) и парацетамола. Терапија и контрола постоперативног бола базира се на примени опиоидних аналгетика, али и НСАИЛ новије генерације. Такође, врло је корисна комбинована примена опиоидних аналгетика са НСАИЛ.

НЕСТЕРОИДНИ АНТИИНФЛАМАТОРНИ ЛЕКОВИ (НСАИЛ)

Нестероидни антиинфламаторни лекови су посебна фармакодинамска група лекова позната под називом антипиретички аналгетици, неопиоидни аналгетици или нестероидни антиреуматици. Примењују се нашироко, како у ветеринарској тако и у хуманој клиничкој пракси, за отклањање, ублажавање и контролу бола слабог до средње умереног интензитета (аналгетичко дејство), лечење упала костију и меких ткива (антиинфламаторно дејство), као и за снижавање повишене телесне температуре (антипиретичко дејство).

Нестероидни антиинфламаторни лекови своје аналгетичко деловање остварују инхибицијом синтезе простагландина (Вучковић и сар., 2007).

Тачније, ови лекови инхибишу активност циклооксигеназе (СОХ) ензима, одговорног за синтезу простагландина из арахидонске киселине. У организму животиња, циклооксигеназа је присутна у два изо-облика, и то: циклооксигеназа-1 (СОХ-1) и циклооксигеназа-2 (СОХ-2). Циклооксигеназа-1 је конститутивни ензим одговоран за синтезу простагландина који учествују у бројним физиолошким процесима у организму. У новије време у мозгу је детектован конститутивни изо-облик циклооксигеназа-3 (СОХ-3) (Hersh и сар., 2005). Насупрот томе, СОХ-2 је индуцибилни ензим који се активира само када је ткиво у запаљењу (Rang, 2005). Индукована СОХ-2 катализује прекомерну продукцију простагландина (ПГЕ₂, ПГИ₂) који развијају инфламацију и инфламаторни бол.

У терапији бола инфламаторног порекла код животиња примењују се следећи НСАИЛ:

Кетопрофен је потентан НСАИЛ који инхибише синтезу простагландина, леукотриена, као и активност брадикинина. Овај лек се примењује код **коња, говеда, свиња, паса и мацака** за отклањање инфламаторног и постоперативног бола. Коњима се даје у дози од 2,2 мг/кг дневно (и.в.), најдуже пет дана, за отклањање и контролу инфламаторног бола код обољења мишићно-коштаног система. Кравама са клинички манифестним матитисом праћеним болом, као и крмачама са ММА синдромом, кетопрофен се даје у дози од 3 мг/кг дневно, током три

дана. Код крава се овај лек у препорученој дози апликује и.в. или дубоко и.м., а крмачама искључиво дубоко и.м. Предвиђена каренца за месо третираних крава и крмача је четири дана, коња један дан, а за млеко нула дана од последње примене лека (Bishop, 2006). Доза кетопрофена за псе износи 2 мг/кг дневно (и.м., с.ц., и.в.), а потом 1 мг/кг дневно (п.о.), током пет дана. Мачкама се даје у дози од 0,5-1 мг/кг дневно (п.о.) током пет дана. За контролу постоперативног бола код паса и мачака кетопрофен се примењује постоперативно у дози од 1-2 мг/кг (и.м., с.к., и.в.), током три дана или у дози од 1 мг/кг (п.о.) током пет дана. Псима и мачкама кетопрофен не треба давати пре хируршке интервенције, због могућих крвављења (Duncan и Lascelles, 2007; Plumb, 2008; NOAH, 2009; Јездимировић, 2010).

Мелоксикам је НСАИЛ који испољава нешто већу селективност према COX-2. Примењује се за ублажавање и отклањање инфламаторног бола код **паса** и **говеда** и за контролу постоперативног бола код **мачака**. Псима се овај лек најчешће даје код болних стања која прате остеоартритис. Примењује се п.о., с.к. или и.в. у дози од 0,2 мг/кг првог дана, а затим 0,1 мг/кг дневно. Код мачака се мелоксикам примењује п.о. или с.к. у дози од 0,3 мг/кг једнократно (пре оперативног захвата), или 0,1-0,2 мг/кг једном дневно, 3-4 дана. Код крава, мелоксикам је ефикасан у лечењу инфла-

маторног бола и инфламације млечне жлезде (маститис). Примењује се с.к. или и.в. у дози од 0,5 мг/кг, једнократно, с тим да је каренца за месо 15 дана, а за млеко пет дана од примене лека (Bishop, 2006; Plumb, 2008).

Пироксикам, као и мелоксикам, спада у оксикаме. Као аналгетик примењује се код паса са остеоартритисом, када се апликује у дози од 0,3 мг/кг п.о. на 48 сати. Такође, у скорије време, доказана је и антитуморгена активност овог НСАИЛ код неких врста тумора паса и мачака (Duncan и Lascelles, 2007; Plumb, 2008).

Флуниксин меглумин је ненаркотички аналгетик из групе НСАИЛ, који се примењује искључиво у ветеринарској клиничкој пракси. Поред познатог механизма деловања (инхибиција продукције простагландина), овај лек своје аналгетичко дејство остварује инхибицијом продукције азотног оксида (НО) (Миловановић и сар., 2008; Миловановић и сар., 2009). Као аналгетик примењује се код **коња**, **говеда** и **паса**. За отклањање и контролу бола код ламинитиса, флуниксин меглумин се коњима даје у дози од 0,5-1,1 мг/кг и.в. једном дневно, или п.о. на 8-12 сати, максимално пет дана. За ублажавање и отклањање висцералног бола, који је водећи симптом цревне колике коња, флуниксин меглумин се апликује у дози од 1,1 мг/кг и.в. или и.м. једном дневно, 3-5 дана. Говедима са асептичним ламинитисом овај лек се апликује у дози од 1 мг/кг и.в., једном дневно, најдуже пет дана, са

најбољим аналгетичким и антиинфламаторним ефектом када се да у првих 24 часа од појаве симптома болести. За контролу висцералног бола код говеда, доза флуниксин меглумина износи 0,25–1 мг/кг и.в. на 12–24 часа. Предвиђена каренца за месо третираних говеда и коња је седам дана, а за млеко третираних крава 36 сати од последње примене лека (Bishop, 2006; Plumb, 2008; NOAH, 2009). Код паса се инфламаторни и постоперативни бол контролишу применом овог лека у дози од 1 мг/кг и.в., с.ц., и.м., једнократно, са могућим понављањем следећег дана у истој дози (Plumb, 2008).

Меклофенаминска киселина је НСАИЛ који се као аналгетик примењује код **коња** за лечење инфламаторног бола који прати ламинитис и остеоартритис, када се апликује п.о. у дози од 2,2 мг/кг једном дневно током 5–7 дана (Bishop, 2006).

Тепоксалин је НСАИЛ који инхибише циклооксигеназу и липооксигеназу. За контролу инфламаторног бола код **паса** са остеоартритисом примењује се п.о. у дози од 20 мг/кг првог дана, а затим у дози од 10 мг/кг дневно. Дужа примена овог лека захтева стални ветеринарски надзор, и повремено прекид терапије. Тепоксалин се не прописује мачкама (Plumb, 2008; NOAH, 2009).

Карпрофен је НСАИЛ који испољава већу селективност према COX-2. За сада се примењује само код **паса** у

циљу отклањања и контроле инфламаторног и постоперативног бола. Могућа је примена овог лека и код **мачака**, али са великим опрезом. Перорална доза овог лека за пса износи 2 мг/кг т.м. на 12 сати или 4 мг/кг на 24 часа. За контролу постоперативног бола препоручује се доза од 4 мг/кг, два сата пре оперативног захвата. Код мачака се може примењивати за отклањање акутног бола једнократно у дози од 4 мг/кг, интрамускуларно (и.м.) или супкутано (с.к.). Третман овим леком се код мачака може поновити још једном, након 24 часа. Дужа примена карпрофена код паса може да проузрокује оштећење слузокоже желуца и црева, оштећење функције јетре и бубрега и поремећај коагулације. Набројана нежељена дејства су чешћа код паса раса лабрадор и ретривер (Duncan и Lascelles, 2007; Plumb, 2008; NOAH, 2009; Јездимировић, 2010).

Фирококсиб и деракоксиб су НСАИЛ најновије генерације. Спадају у селективне инхибиторе циклооксигеназе-2 (COX-2 инхибитори), па су стога далеко безбеднији у односу на неселективне НСАИЛ. Наиме, ови коксиби штеде слузокожу гастроинтестиналног система и не делују токсично на бубреге и јетру (Вучковић и сар., 2007). За контролу инфламаторног бола код остеоартритиса коња фирококсиб се примењује п.о. у дози од 0,1 мг/кг, једном дневно, максимално 14 дана, а код паса за исту индикацију у дози од 5 мг/кг п.о. најдуже

седам дана. Деракоксиб је индикован за лечење инфламаторног бола код паса са остеоартритисом, када се примењује п.о. у дози од 1–2 мг/кг једном дневно. За контролу постоперативног бола, псима се овај лек апликује п.о. у дози од 3–4 мг/кг једном дневно, најдуже седам дана. Деракоксиб и фирококсиб се не примењују код паса са улцерацијама у GI тракту (због успоравања репарације оштећеног ткива), као и код gravidних и куја у лактацији. Такође, ови лекови се не прописују псима млађим од четири месеца. Коксибе не треба давати мачкама, јер њихово деловање на ову врсту није још довољно испитано (Plumb, 2008; NOAH, 2009).

Парацетамол (ацетаминофен) је дериват анилина који не спада у НСАИЛ. Делује аналгетички и антипиретички тако што инхибише експресију COX-3 у ЦНС-у. У ветеринарској клиничкој пракси примењује се за отклањање и контролу акутног бола код паса у дози од 10–15 мг/кг т.м., п.о. на 8 сати, током 5 дана. Дужа примена овог лека захтева корекцију дозе и режима дозирања на 5–10 мг/кг на 12 сати. Такође, парацетамол (10–15 мг/кг) може се комбиновати са кодеином (0,5–2 мг/кг). Оба лека дају се п.о. на 12 сати. Предност парацетамола у односу на НСАИЛ је у томе што не делује токсично на слузокожу гастроинтестиналног система и бубреге. Дужа примена парацетамола код паса може да проузрокује нежељене ефекте, као што су депресија, по-

враћање и хемоглобинемија. Набродана нежељена дејства су дозно зависна и реверзибилна. Парацетамол је контраиндикован за мачке, због изражене хепатотоксичности (Plumb, 2008; NOAH, 2009). Такође, не примењује се код других врста животиња, због недовољно испитане токсичности, ефикасности и делотворности.

ОПИОИДНИ АНАЛГЕТИЦИ

Наркотички аналгетици – опиоиди ефикасни су за ублажавање, отклањање и контролу бола јаког интензитета, какав је постоперативни бол. Свој изражени аналгетички ефекат опиоиди остварују активацијом опиоидних рецептора (μ , κ , δ -рецептора) у ЦНС-у, али и на периферији. Код паса, опиоидни аналгетици (морфин и њему слична једињења) делују депресивно на ЦНС. Насупрот томе, код мачака и неких других врста (коњ, говече, коза, овца, свиња), ови лекови могу да проузрокују ексцитацију. Такође, нежељени ефекти, као што су респираторна депресија, повраћање, констипација, хипертермија (коњ, говече, коза, мачка), хипотермија (пас), додатно отежавају примену опиоида у контроли постоперативног бола (Brearley и Brearley, 2001; Duncan и Lascelles, 2007; Plumb, 2008).

Морфин је фенантренски алкалоид опијума са наркотичко-аналгетичком активношћу. Носи епитет „божанског лека” за отклањање бола и представља јединицу мере аналгетичке активности свих осталих опиои-

дних аналгетика. За контролу постоперативног бола, морфин се примењује код **паса, мачака, коња, коза, оваца и свиња**. Морфин се псима даје у дози од 0,05–1 мг/кг, и.в. на 1–4 сата; у дози од 0,5–2,2 мг/кг, и.м./с.к. на 4–6 сати, или у дози од 1,5–3 мг/кг, п.о. на 12 сати. Мачкама се морфин апликује у дози од 0,02–0,1 мг/кг, и.в. на 1–4 сата; у дози од 0,2–0,5 мг/кг, и.м./с.к. на 3–4 сата, или п.о. у истој дози на 12 сати. За исту индикацију (контрола постоперативног бола) морфин се коњима даје у дози од 0,1 м/кг на четири сата. Због могуће ексцитације, корисно је истовремено са морфином апликовати ацепромазин у дози од 0,011–0,022 мг/кг или 5–10 мг/450кг и.м. Код свиња, морфин примењен преоперативно у дози од 0,2–0,9 мг/кг једнократно и.м. смањује дозу општег анестетика и контролише постоперативни бол. Постоперативни бол се код коза и оваца контролише применом морфина у укупној дози од 10 мг/животињи и.м. (Plumb, 2008).

Кодеин или метил-морфин је такође састојак опијума, који се добија метилацијом морфина. За контролу постоперативног бола, кодеин се примењује код **паса и мачака** у дози од 0,5–2 мг/кг, п.о. на 6–12 сати. Седација и опстипација су могући нежељени ефекти овог лека, и они су дозно зависни (Brearley и Brearley, 2001; Plumb, 2008).

Фентанил је синтетски опиоидни аналгетик, чија је аналгетичка активност око 100 пута већа од морфина. За контролу постоперативног бола

примењује се код **паса** у дози од 10–45 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{час}$, континуираном и.в. инфузијом. Примена фентанила у облику трансдермалног фластера за контролу постоперативног бола код паса није се показала задовољавајућом (Plumb, 2008).

Буторфанол је дериват морфина. Овај лек се може применити за контролу постоперативног бола код **паса, мачака и говеда**. Код **коња** се буторфанол показао ефикасним у контроли висцералног бола који прати цревне колике. Псима и мачкама се даје у дози од 0,1–0,5 мг/кг, и.в., и.м. или с.к. Мачкама је могуће апликовати овај лек у дози од 0,1–0,2 мг/кг и.в. иницијално, а затим и.в. инфузијом у дози од 0,1–0,2 мг/кг/час. Такође, може се комбиновати са кетамином (0,1 м/кг, и.в.), када се он примењује на почетку третмана, који се наставља буторфанолом (и.в. инфузијом) у дози од 0,4 мг/кг/ч. Треба знати да буторфанол постиже слабији аналгетички ефекат код мачака него код паса. Поред тога, запажено је да код мачака буторфанол мења понашање, у том смислу да оне постају приврженије власнику и испољавају већу потребу за мажењем. Нежељени ефекат овог лека код паса је седација, а код мачке мидријаза, која је дозно зависна. За контролу постоперативног бола код говеда буторфан се апликује у дози од 0,02–0,25 мг/кг и.в., када аналгетички ефекат траје око четири сата. Каренца за месо говеда третираних овим опиоидним аналгетиком је четири дана, а

за млеко 72 ч од примене лека. За ублажавање и отклањање висцералног бола код цревних колика, коњима се буторфанол апликује у дози од 0,1 мг/кг и.в. на 3–4 сата или у дози од 0,01–0,02 мг/кг уз претретман ксилазином (0,02–0,1 мг/кг, и.м.) (Plumb, 2008; NOAH, 2009).

Бупренорфин је дериват тебаина, са молекулском структуром сличном морфину. Аналгетичка активност бупренорфина је око 30 пута већа од морфина. Овај лек има особину да се споро везује и ослобађа са опиоидних рецептора, те стога његово аналгетичко дејство споро наступа, али зато дуже траје. Бупренорфин је ефикасан у контроли постоперативног бола код **паса**, и посебно код **мачака**. Аналгетички ефекат овог опијата је бољи када се мачкама апликује орално, тј. букално (0,01–0,03 мг/кг на 6–12 сати) у односу на парентералну примену (0,01–0,03 мг/кг, и.м./с.к./и.в. на 6–12 сати). Респираторна депресија, повраћање и дисфорија, као могући нежељени ефекти, ретко се јављају (Robertson и Taylor, 2004; Plumb, 2008; NOAH, 2009).

Трамадол је синтетски опиоидни агонист са централним дејством према опиоидним рецепторима (μ -рецептори). Поред тога, трамадол инхибише преузимање серотонина и адреналина у централним синапсама. Описан механизам деловања обезбеђује овом леку добру аналгетичку активност код постоперативног бола **паса**. Примењује се п.о. у дози од 1–4 мг/кг на 8–12 сати.

Код паса се боља аналгетичка активност трамадола постиже комбинованом применом са парацетамолом или НСАИЛ (Plumb, 2008).

ОСТАЛИ ЛЕКОВИ У ТЕРАПИЈИ ИНФЛАМАТОРНОГ БОЛА

У лечењу инфламаторног бола код животиња, поред већ описаних неопиоидних аналгетика, примена гликокортикоида и антихистаминика може да да значајан допринос. Доказано је да ови лекови, самим тим што делују антиинфламаторно, инхибишући активност СОХ (гликокортикоиди) и ослобађање (гликокортикоиди) и активност хистамина (H_1 -антихистаминици), значајно доприносе смањењу интензитета инфламаторног бола, било да се примењују локално или системски. Такође, локална примена флогистика/рубефацијената (камфор, метил салицилат, терпентинско уље), посебно код хроничних упала зглобова, тетива и мишића, значајно умањује бол и убрзава оздрављење.

ЗАКЉУЧАК

Терапија и контрола бола код животиња је важан сегмент у процесу брзог оздрављења и опоравка. Отклонити бол код животиње има значајан етички моменат, умањује могућност развоја компликација основне болести (нпр. шока), и код власника животиње остварује повољну емоционалну реакцију.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brearley C. J., Brearley J. M. (2001): *Chronic pain in animals*. In: Flecknell AP, Waterman-Pearson A editors. *Pain Management in Animals*: 2th ed. London: WB Saunders: 147–160.
2. Compendium of Data Sheets, NOAH – National Office of Animal Health, 2009, UK.
3. Duncan B., Lascelles H. (2007): *Supportive care for the Cancer Patients*. In: Withrow JS and Vail MD editors. *Small Animal Clinical Oncology*. 4th ed. London: Saunders-Elsevier: 291–304
4. Flecknell A. P., Waterman-Pearson A. (2001): *Pain Management in Animals*, 2th edition (W.B. Saunders): 1–7.
5. Henkel G. (2000): *Mechanisms of Pain Caused by Surgical Incision Investigated in a Rat Model*. *Anesthesiology*, 93: 6A.
6. Hersh E. V., Lally E. T., Moore P. A. (2005): *Update on cyclooxygenase inhibitors: has a third COX isoform entered the fray?* *Curr Med Res Opin*, 21: 1217–1226.
7. Kidd L. B., Urban A. L. (2001): *Mechanism of inflammatory pain*. *Br. J. Anaesthesia*, 87: 3–11.
8. Milovanovic M., Vuckovic S., Prostran M., Jezdimirović M., Cupic V. (2008): *Pretreatment with flunixin meglumine and N^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) on the inflammatory hyperalgesia in rats*. XII Congress Study of Pain, 17–23. 08. Glasgow, Scotland, PF 205.
9. Milovanovic M., Vuckovic S., Prostran M., Jezdimirovic M., Cupic V. (2009): *The effects of flunixin meglumine and L-NAME on the carrageenan-induced hyperalgesia in rats*. 9th Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics-EACPT, 12–15 july Edinburg, UK, pp. 163–167.
10. Plumb D. (2008): *Veterinary Drug Handbook*. Sixth ed., Blackwell.
11. Rang P. H., Dale M. M., Ritter M. J., Moore K. P., Lamb P. (2003): *Farmakologija*, 5th ed. – prevod, prvo srpsko izdanje, 2005, Data Status, Novi Sad, Srbija.
12. Robertson S. A., Taylor P. M. (2004): *Pain management in cats – past, present and future. Part 2. Treatment of pain clinical pharmacology*. *J Feline Med. Surg*, 6: 321–333.
13. Yolande Bishop (2005): *The Veterinary formulary*. Sixth ed., Pharmaceutical Press.
14. Zeilhofer U. H., Ahmadi S., Lauterbach A., Lippross S. (2004): *Glycinergic Neurotransmission and the Control of Spinal Hyperalgesia. In Hyperalgesia: Molecular Mechanisms and Clinical Implication* (Braun K., Handwerker O. H. eds., IASP Press, Seattle): 259–270.
15. Zimmermann M. (1986): *Behavioural investigations of pain in*

- animal: Assessing pain in farm animals.* Duncan I. J. H. and Molony Y.: Office for Official Publications of the European Communities, Bruxelles, 16–29.
16. Вучковић С., Простран М., Тодоровић З. (2007): *Неојидни аналегетици*. У књизи: Бошњак С., Белеслин Д., Вучковић-Денић Љ. (ур.) *Фармакотерапија канцерског бола*. Београд: Академија медицинских наука, Српског лекарског друштва: 79–93.
17. Јелка Стевановић (2004): *Физиологија нервног система*. Факултет ветеринарске медицине Универзитета у Београду, Београд, Србија.
18. Миланка Јездимировић (2010): *Ветеринарска фармакологија*. IV допуњено издање. Београд: Факултет ветеринарске медицине, Универзитет у Београду.

